Aus dem pathologischen Institut der Universität Bonn.
Direktor: Professor Dr. W. Ceelen.

# Welche Faktoren rechtfertigen die Annahme einer Konstitutionsanomalie für das Geschwulstwachstum?

**Inaugural-Dissertation**

zur

**Erlangung der Doktorwürde**

der

**Hohen Medizinischen Fakultät**

der

**Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität**

**zu Bonn.**

Vorgelegt am 15. Juli 1937

von

**Werner Kasten**

aus Köln a./Rh.

Bonn 1937 / Buchdruckerei H. Trapp, Stiftsgasse 11.

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn.

---

Referent: Prof. Dr. Ceelen.

Korreferent: Prof. Dr. Siebke.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

## Disposition.

I. Ziel der Arbeit.

II. Begriffsdefinition der K. A. resp. Konstitution.
   1) Funktionelle K. A.
   2) Mißbildungen.

III. Kritik des Experimentes.
   1) Ablehnung der Infektions-, Parasiten-, Ernährungs- und Stoffwechselstörungstheorien incl. des Transplantationsexperimentes.

IV. Exogene Reizeinwirkungsgruppe (Teer-Ca) als Ausgangsbasis.

V. Anführung der Experimente.

VI. Vererblichkeit als weiterer Beweis für eine K. A.

VII. Widerlegung der Theorie der allgemeinen Zell-Ca-Disposition.

VIII. Exaktere Bestimmung der Konstitutions-Anomalie.
   1) Humorales Deficit.

IX. Schlußfolgerung.

---

Das Ziel dieser Abhandlung geht keineswegs dahin, irgendwelche scharf festgelegte Faktoren als eigentliche Ursache für die kausale Pathogenese der Geschwülste herauszuschälen, sondern sie verfolgt einzig und allein den Zweck, aufzuzeigen, daß dem Gesamtorganismus als Träger der Vorgänge eine ausschlaggebende Rolle zufällt, deren Vorhandensein gemäß dem Stand der Versuchs-Technik und -Möglichkeiten genau nur in ihrer Gesamtheit zu beweisen gelingt, nicht in ihren Einzelwirkungen und Bestandteilen, eine Feststellung, die zugleich Absicht und Grenzen dieser Arbeit darlegt. Die Herausschälung der oder vielleicht nur des kausalen in der Disposition gelegenen endogenen Faktors ist dann in zweiter Linie Aufgabe der unter diesem Blickwinkel ausgerichteten speziellen Forschung. —

Bei einer Betrachtung des Krebsproblems unter dem Gesichtspunkte einer Konstitutions-Anomalie (K.A.) sei zunächst, zumal über diesen Punkt in der Pathologie keine völlige Einigkeit herrscht und die Ansichten noch auseinandergehen, eine Begriffsdefinition derselben resp. der Konstitution selbst, soweit dies überhaupt möglich ist, vorausgeschickt. Unter der Konstitution oder Körperverfassung eines Individuums ist die Art seiner Lebensäußerung sowie seiner Reaktionslage gegenüber Umwelteinflüssen zu verstehen, somit alle diejenigen Eigenschaften, die sowohl erblich bedingt als auch intrauterin oder im späteren Leben dauernd erworben sind. Der Konstitutionsbegriff umfaßt folglich nicht nur die idioplasmatisch verankerten Anlagen, sondern auch die durch intra- resp. extra-uterine Einwirkungen bedingten Reaktionseigenschaften, entspricht also dem jeweiligen Gesamtzustand des Organismus. Man kann die Konstitutionsfaktoren in zwei Gruppen aufteilen, in die Gruppe der pathologischen Reaktionsformen = Disposition und in die der normalen = Resistenz, welche gemeinsam die Auswirkung einer den Körper

treffenden Schädigung in ihrer Art und Stärke bestimmen. Je stärker die pathologischen Faktoren und damit die Disposition hervortreten, umso schwächer und weniger dämpfend ist der normale Anteil der Konstitution oder die Resistenz, wobei jedoch die Art einer Disposition resp. Resistenz durchaus partieller und spezifischer Natur sein kann. Demnach erweist sich der Begriff einer funktionellen K.A., der ja sinngemäß eine pathologische Abweichung von der Norm zum Ausdruck bringen soll, als identisch mit dem der Disposition. Die funktionelle K.A. oder Disposition kann sich nun in einer besonderen Empfänglichkeit und Anfälligkeit für irgendwelche Erkrankungen äußern oder in einer gesteigerten Überempfindlichkeit gegen sonst symptomlos bleibende exogene Einwirkungen bestehen. Sie stellt eine vererbbare Eigenschaft dar, die jedoch häufig nicht gleich nach der Geburt in Erscheinung tritt wie etwa eine Mißbildung, sondern die oft lange Jahre hindurch völlig latent bleibt und auf irgendeinen unspezifischen exogenen Realisationsfaktor hin plötzlich als Minderwertigkeit einer Organanlage manifest wird. Sehr oft ist dieses In-Erscheinung-treten der Normabweichung dann nur funktionell, nicht morphologisch nachzuweisen. —

Bei einer Mißbildung dagegen liegt eine auf einen morphologisch exakt abgrenzbaren Zellkomplex sich erstreckende feststellbare pathologische Alteration des Organismus vor, die sich mit Abschluß der intrauterinen Entwicklung gleichfalls vollzogen hat und die je nach Grad und Lokalisation eine mehr oder minder veränderte Lebensäußerung resp. Funktion zuläßt oder ganz ausschließt.

Der grundsätzliche Unterschied zwischen diesen beiden Formen der K.A. — unter die ja auch die Mißbildungen zu rechnen sind — liegt also nur in einer zeitlichen Differenz des Manifestationstermins. Natürlich muß auch für diejenige Form der K.A., für welche bis jetzt noch keine morphologisch-anatomische Definition gegeben werden konnte, eine Abweichung irgendeines für das funktionelle Defizit verantwortlichen Organs resp. Organsystems gefordert werden. Es hat somit auch die sich nur funktionell äußernde K.A. gemäß den nunmehr axio-

matischen Gesetzen der Cellular-Pathologie eine pathologisch-anatomische Grundlage, denn es ist nicht denkbar, daß eine Veränderung der funktionellen Dynamik der Lebensformel nicht auch eine solche der morphologischen Struktur eines Zellsystems nach sich zöge resp. durch diese bedingt würde. Wieweit diese jedoch mikroskopisch-histologisch faßbar oder besser gesagt, topographisch-anatomisch lokalisierbar ist, hängt von anderen Umständen ab.

Es ist nun gut vorstellbar, daß die Schaffung einer funktionellen K.A. oder Disposition auch bei einem normalen, mit einer solchen nicht belasteten Individuum möglich ist, indem durch Einwirkung äußerer Schädlichkeiten eine pathologische Beeinflussung des die K.A. bedingenden endogenen Faktors herbeigeführt wird, wobei jedoch nicht gesagt sein soll, daß diese intrauterin-congenital oder später erworbene Anomalie nun vererbbaren Charakter tragen muß, d. h. im Sinne der Idiokinese (Lenz) auf die Keimbahn mutierend einwirkt. Wieweit dies zutrifft, läßt sich vorerst noch nicht entscheiden. — Daß dieser Vorgang jedoch möglich ist, beweisen Entwicklung und Rassendegeneration. —

Es läuft somit die Begriffsbestimmung einer funktionellen K.A. auf Feststellung einer bereits bestehenden oder nachträglich geschaffenen pathologischen Reaktionsform eines Individuums gegenüber einem exogenen normalen als auch pathologischen Einfluß hinaus. Zur Feststellung und Erfassung einer angenommenen K.A. ist in erster Linie eine experimentelle Nachweis- und Beeinflussungsmöglichkeit derselben vorauszusetzen. Dieser Nachweis einer K.A. kann auf dem Wege erfolgen, daß man einen normalen Organismus schädigenden Einflüssen aussetzt, die die gleiche Alteration hervorrufen, wie sie spontan bei dem dazu disponierten Individuum schon besteht. Die Natur einer K.A. setzt eine selbständige Beeinflussung eines Reaktionsablaufes im Sinne einer krankhaften Abweichung von der empirischen Norm durch den Organismus voraus, eine Zustandsänderung des Genotypus, die völlig auf endogener Basis beruht, die jedoch zu ihrer Verwirklichung nicht der hier sekundär zu wer-

tenden äußeren Faktoren entbehren kann, von deren Einwirkung die Auslösung und der hintereinandergeschaltete Ablauf der normalen als auch pathologisch veränderten Entwicklungsvorgänge gemäß den Kausalitätsgesetzen der Entwicklungsmechanik abhängt. Wenn nun zufolge der Eigenart einer K.A. eine objektiv wahrnehmbare, vom Organismus selbst in ihrem Ausmaße und ihrer Stärke bestimmte pathologische Reaktionsform als Kardinalsymptom überwiegt, so muß auch, wenn für das Geschwulstwachstum das Zugrundeliegen einer solchen gefordert wird, eine Beziehung zwischen Gesamtorganismus und Geschwulstzelle vorhanden sein, die sich derart auswirkt, daß die Konstitution des Organismus im Gegensatz zu Krankheitsformen auf spezifischer Grundlage einen absolut bedingten und damit determinierenden Faktor darstellt.

Es ist jedoch hierbei nicht unbedingtes Erfordernis, daß der endogene Faktor als solcher nach Art und Lokalisation bekannt ist. Es kann dieser auch indirekt durch seine Äußerung als Indikator experimentell erfaßt werden. Dieser Weg soll auch hier beschritten werden.

Es könnte nun scheinen, daß mit dieser vorweggenommenen theorematischen Begriffsbestimmung einer K.A. für das Geschwulstwachstum bereits eine voreilige Gleichsetzung der hierbei wirksamen Faktoren erfolgt sei. Daß dies jedoch nicht der Fall sein soll, läßt sich wohl damit unterstreichen, daß der Titel der Arbeit ebenso gut lauten könnte:

*Welche Schlüsse lassen die nach kritischer Sichtung des Versuchsmaterials sowie der Versuche selbst sich ergebenden objektiven Feststellungen für die ursächliche Geschwulstentstehung zu?*

Inwieweit sich nun der Nachweis einer K.A. für das Geschwulstwachstum führen läßt, soll an den herangezogenen Experimenten dargetan werden. Da sich diese Arbeit nicht auf eigene Versuche stützt, sei einiges Grundsätzliches über die Wahl des Experimentes überhaupt vorausgeschickt.

Ein Versuch, sich mit den zahllosen mehr oder minder gut begründeten Hypothesen auseinanderzusetzen, wäre von vorn-

herein nicht nur durch die große Anzahl, sondern auch durch die völlige Gegensätzlichkeit der darin offenbarten Anschauungen zum Scheitern verurteilt. Jedoch ist es nicht allein die gänzliche Unvereinbarkeit der Theorien, die eine Entwirrung des Geschwulstproblems unmöglich erscheinen läßt, sondern auch das widersprechende Verhalten der Versuchsergebnisse selbst.

Bei einem derartig unübersichtlichen Faktorenkomplex, wie ihn das Geschwulstproblem zweifellos darstellt, ist es unbedingtes Gebot, von einem Experiment zu fordern, daß es bei Übereinstimmung der Versuchsanordnung jederzeit beliebig oft reproduzierbar ist, d. h. die ursächlichen Faktoren müssen in ihrer Summe stets vorhanden und qualitativ als auch quantitativ gleichartig wirksam sein. Es geht nicht an, daß ein und dasselbe Experiment, das zur Auswertung herangezogen wird, keine einheitlichen, zuweilen ja sogar entgegengesetzte Resultate ergibt. Es spielen dann eben Faktoren mit hinein, die mittel- oder unmittelbar in den Ablauf des eigentlichen Geschehens eingreifen und dessen Hergang ohne Beziehung zur Ätiologie, also völlig „uncausal" ändern. Es ist ohne Zweifel besser, sich nur an einige wenige, gut erforschte und durch eine große Zahl von einwandfreien Beobachtungen unterbaute Experimente zu halten, als eine Unsumme von Einzelbeobachtungen zur Grundlage einer Stellungnahme zu wählen, deren Ergebnisse teils zweifelhaft, teils nur einmalig sind und keinerlei Zusammenhang zeigen, noch viel weniger einen Schluß auf diesen zulassen. Diese Grundsätze waren auch hier bei der Heranziehung und Bewertung von Experimenten maßgebend.

Es scheint nun, daß bei der ungeheuren Zahl der Experimente und der großen Menge und Mannigfaltigkeit des Versuchsmaterials eine Auswahl unter Wahrung der obenangeführten Voraussetzungen unmöglich sei. Es ist jedoch erstaunlich, festzustellen, wie sehr dieses reichhaltige Versuchsmaterial bei kritischer Durchsicht zusammenschmilzt. Es bleiben nur einige wenige Versuchsanordnungen übrig, die Anrecht auf Gültigkeit und Gesetzmäßigkeit haben können, während der weitaus größere

Teil diesen unbedingt vorauszusetzenden Versuchsbedingungen nicht genügt.

Zu letzterem ist vor allen Dingen das weite Feld der Infektions- und Parasiten-Theorien zu rechnen. Diese Anschauungen stützen sich auf Versuche, von denen nicht ein einziger den vorgenannten Bedingungen gerecht wird, da keiner den Beweis der eigentlichen Ursache für das Geschwulstwachstum resp. für die Genese der Tumorzelle erbringen konnte. Denn es stellte sich heraus, daß die bis jetzt bekannten fraglichen Erreger nur im Sinne einer chronischen lokalen Regenerationsauslösung und damit einer Provokation zur Zellentgleisung wirkten. Sie sind folglich nur als sekundäres, besser noch realisierendes Moment in Betracht zu ziehen. Aus diesen Gründen heraus bieten sie keine brauchbare Grundlage für irgendwelche Rückschlüsse. Dasselbe gilt auch für die Theorien, die in der Geschwulstzelle ein körperfremdes Wesen in der Art eines eingedrungenen Parasiten sehen.

Das gleiche Schicksal ist auch den Theorien beschieden, die das Geschwulst-Wachstum auf Ernährungs- und Stoffwechselstörungen zurückführen. Trotz zahlreicher Versuche in dieser Richtung konnte kein einziges Experiment die Richtigkeit dieser Annahme bestätigen. Gerade hier bestehen die widersprechendsten Ansichten, die nicht zuletzt auf der völligen Gegensätzlichkeit der Versuchsergebnisse selbst beruhen.

Als letzte und größte Versuchsgruppe wäre die der exogenen unspezifischen Reize zu nennen. Die interessanteste und ohne Zweifel besterforschte Gruppe in dieser Versuchsreihe stellt die der chemischen Einwirkungen dar. Sie repräsentiert auch jene Gruppe, die die an ein Experiment zu stellenden Bedingungen in weitestem Maße erfüllt und eine tatsächlich kausalanalytische Versuchsanordnung infolge Kenntnis der Versuchsbedingungen zuläßt. Denn es hat sich gezeigt, daß in der chemischen Beeinflussung sowohl des Körpers selbst als auch der Körperzelle eine Methode gegeben ist, die bezüglich der Formalgenese der Tumorzelle als ätiologisches Moment wirksam war und die völlig gesetzmäßige Natur zeigte. Es war somit

das Experiment der Wahl, das zufolge seiner Kausalität geeignet war, objektiven Einblick in die Gesetze der Geschwulstentstehung zu gewähren. Es ist somit die riesige Zahl der Versuchsanordnungen bis auf die der unspezifisch exogenen Reizeinwirkung zusammengeschrumpft.

Ferner sei noch kurz auf eine Versuchsanordnung eingegangen, die oft zur Klärung der Geschwulstgenese herangezogen wurde und noch wird: *Die Transplantation von Geschwulstzellen auf normale und geschwulstbereite Individuen.* Dieses Experiment hat in dieser Arbeit keine Berücksichtigung gefunden und zwar aus folgenden Gründen:

Beim Transplantationsversuch kommen zu dem Geschwulstfaktorenkomplex noch die wenig übersichtlichen unspezifischen Abwehrreaktionen des Körpers hinzu, die stets bei Applikation von körperfremden Stoffen ausgelöst werden und die in ihrer Gesamtheit das eigentliche Bild verschleiern, wenn nicht gar überdecken. Es herrschen hier also Faktoren vor, die bei Spontantumoren garnicht vorhanden sind und deren Anwesenheit eine Tumorresistenz vortäuschen, wo eine solche in Wirklichkeit überhaupt nicht besteht. Mit dieser Folgerung steht auch die bereits schon von Ehrlich, Apolant, Jensen durch Vorbeimpfung mit avirulentem Tumormaterial erzielte Resistenz gegen neuerliche Implantation von virulenten Tumorzellen im Einklang. Auch Nather faßt die künstliche aktive oder erworbene Tumorimmunisierung als das Ergebnis einer unspezifischen Proteinkörperwirkung auf, eine Annahme, die durch die gelungene Immunisierung mit Normalgewebe (Bashford, Schöne, Briddé, Borrel, Pybus, Woglom, Domagk u. a.) beweiskräftig gestützt wird. Keineswegs spricht jedoch die experimentell oft bewiesene Typenspezifität verschiedener Tumorstämme gegen diese Annahme (Besredka und Groß, Domagk, Collier, Des Ligneris, Andrewes, Klein und Klinke u. a.). Es ist doch ohne weiteres einleuchtend, daß, wenn eine Vorbehandlung mit artgleichem Tumorgewebe erfolgt ist, der Organismus wesentlich wirksamere Abwehrstoffe gegen die der metabolischen Alteration der Tu-

morzelle eigenen Eiweißkörper bilden kann, als wenn nur eine allgemeine Tätigkeitssteigerung des Reticulo-Endothelialen-Systems durch Vorbeimpfung mit heterologem körperfremden Eiweiß (Normalgewebe u. a.) durchgeführt worden ist. Es ist überhaupt biologisch unrichtig, von einer unspezifischen Eiweißkörperreaktion zu sprechen, denn die Erkenntnisse gerade in der Serumtherapie beweisen, daß der Organismus streng spezifische Eiweißantikörper bildet, die bei Verwendung des Serums einer anderen Tierart unwirksam bleiben. Geht doch der Grad der Spezifität so weit, Eiweißkörper, die durch chemisch-physikalische Methoden nicht mehr voneinander geschieden werden können, durch biologische Reaktionen in ihrer spezifischen Eigenart noch isoliert zu fassen. Unspezifisch an der gesamten Eiweißkörperreaktion ist nur die durch den in Gestalt irgendeines körperfremden Stoffes gesetzten Reiz gleichzeitig erfolgende Aktivierung des R.E.S., die aber ihrerseits die Spezifität des daraufhin ausgelösten Vorganges völlig unberührt läßt. Aus diesen Erwägungen heraus sind Transplantationstumoren zur Klärung der Ätiologie nicht verwertbar; denn es ist bei dieser Versuchsanordnung eine Pseudo-Immunität nicht mit Sicherheit auszuschalten.

Für diese Annahme spricht auch die Beobachtung von Nakahara und Murphy, nach der bei Immuntieren eine Hyperplasie des lymphoiden Apparates, bei Disponierten dagegen eine deutliche Atrophie desselben bestand. Bei letzteren konnte also eine Abwehr gegen körperfremde Stoffe infolge Hypofunktion des Mesenchyms nicht mehr erfolgen. Ob nun bei diesen Tieren eine spezifische Disposition bereits bestand oder durch die gesetzten Schädigungen gleichzeitig geschaffen worden ist, ist nur durch eine genaue Versuchsanordnung einer Klärung näherzubringen. Pfeiffer und Brüda konnten zeigen, daß nach Schädigung des R.E.S. durch Speicherung die Impfausbeute eine weitaus größere war. Ferner spricht auch die Tatsache dafür, (Fischer-Wasels, Clunet, Bashford, Haaland, Apolant) daß gegen Transplantationstumoren immune Tiere häufig an Spontantumoren erkranken, ein Beweis, daß die vorhandene Tumordisposition

keineswegs mit einer solchen des Mesenchyms gleichgesetzt werden darf, das hier nur im Sinne eines Abwehrsystems gegen körperfremde Stoffe gewirkt hatte, sondern daß hier zwei gänzlich verschiedene und voneinander streng zu trennende Faktoren bei positivem Ergebnis zufällig zusammenwirkten.

Sehr eindringlich legt eine Versuchsanordnung von Büngeler das abweichende Verhalten des Transplantationstumors gegenüber Spontan- und experimentellen Geschwülsten dar. Büngeler ist der Nachweis gelungen, daß man praktisch in allen Organen von Tieren mit Spontantumoren und Tieren, die mit Teer, Arsen oder Indol vorbehandelt waren, eine Herabsetzung der Oxydation und eine Steigerung der glykolytischen Vorgänge feststellen kann. Diese charakteristischen Veränderungen sind aber bei den Tieren mit transplantierten Geschwülsten nicht nachzuweisen. Büngeler schließt mit Recht daraus, daß es sich hier nicht um eine Übertragung dieser Stoffwechseleigentümlichkeiten von der Geschwulst auf die übrigen Organe handeln kann, sondern daß beim tumorkranken als auch beim mit Teer, Arsen oder Indol vorbehandelten Tier eine primäre Änderung des Gewebestoffwechsels vorliegt, die als Ausdruck einer allgemeinen Geschwulstdisposition aufzufassen ist. Diese eindeutige experimentelle Feststellung wirft zugleich schlagartig ein Licht auf die vorherrschende Funktion der nunmehr zu besprechenden konstitutionellen Faktoren.

Es kommen somit für die Klärung der ursächlichen Geschwulstentstehung nur die gesetzmäßigen und stets reproduzierbaren Experimente der unspezifisch-exogenen Reizeinwirkungsgruppe in Betracht, und unter diesen an erster Stelle die riesige Zahl der Teerkrebse, die sowohl durch ihre weitgehendste Erforschung in ihrem histologischen Aufbau als auch der Art ihrer Einwirkung des schädigenden Agens auf den Organismus hierfür besonders geeignet sind. Sie allein bieten einen objektiven Anhaltspunkt, der als Ausgangsbasis für irgendwelche Schlüsse und Folgerungen gelten kann. Es sei damit nicht gesagt, daß die übrigen Versuchsanordnungen, die gleichfalls die Einwirkungen eines chemischen Agens wie Arsen, Indol,

Anthracenkörper (Winterstein und Schürch) sowie andere synthetische Substanzen (Domagk) zur Grundlage haben, geringere Bedeutung für die Klärung der kausalen Geschwulstpathogenese hätten. Sie stehen aber in Bezug auf die Kenntnis der Einwirkung auf den Ort der Applikation als auch den Gesamtorganismus bei weitem dem Teerkrebs nach. Es seien hier deshalb noch kurz einige wichtige Daten über den Teerkrebs vorausgeschickt.

Die Methode der Erzeugung von Regenerationsvorgängen auf chemisch-experimentellem Wege geht auf Fischer-Wasels zurück, der als erster im Jahr 1906 im Bonner Institut durch Behandlung von Mäusen mit Scharlachrotoel typische Granulationswucherungen hervorrufen konnte. Diese Art der Versuchsanordnung wurde dann bald von den Japanern aufgegriffen, als deren Ergebnis der experimentelle Teerkrebs anzusehen ist. Die experimentelle Erzeugung von Teercarcinomen gelang erstmalig Yamagiwa (1915) durch langdauernde Bepinselung der Innenfläche am Kaninchenohr. Es folgten dann schnell zahlreiche Nachversuche (Tsutsui, Fibiger und Bang, Deelmann, Bloch, Lipschütz, Jordan, Roussy, Champy und Vasiliu, Möller, Halberstädter, Parodi, Menetrier und Surmont, Borst u. a.), die durchweg die Ergebnisse bestätigten. Die Bepinselung der Haut, die zwei- bis dreimal wöchentlich vorgenommen wird, führt lokal zu Haarausfall, Desquamationen, ulcerösen Efflorescenzen der Haut, Schorfbildung, Granulationen und schließlich Warzen- und Papillombildung, die nach weiterer Bepinselung die typische Carcinomstruktur aufweisen. Histologisch zeigen sich, wie aus den Untersuchungen von Schürch hervorgeht, in den ersten Wochen der Bepinselung nur wenige Veränderungen, die sich vornehmlich in Verdickung der Hornschicht und beginnender Hyperämie, Exsudation, Rundzelleninfiltration des Koriums äußert. Daran schließt sich das Stadium der sog. Pachydermie. Hier weist das Korium starke Infiltration auf. Haarbälge und Drüsen verschwinden fast völlig, während sich oft hyperplastische Haarbalgnester finden, ein Zustand, den Yamagiwa als Follikelepitheliom bezeichnete. Dann folgt eine Auflockerung der Epi-

thelschicht mit Verwachsung der Basalschicht und Beginn von Papillombildung. Die Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe wird immer undeutlicher, der Epidermisaufbau zeigt atypische Sprossenbildung in die Tiefe, die von Zellen mit großen Kernen, oft auch mit atypischen Mitosen gebildet werden. Damit hat die maligne Entartung begonnen. Itchikawa und Baum teilen die Entwicklung des Teercarcinoms in verschiedene Stadien ein: Hyperplasie limité, Folliculoepitheliome, Carcinome approché, Carcinome achevé. Ähnliche Phasen unterscheidet auch Deelman. Daß diese Phaseneinteilung des Teercarcinoms von größter Bedeutung für die Erfassung der wechselseitigen Beziehungen zwischen Geschwulstzelle und Gesamtorganismus ist, legen die nachfolgenden Ausführungen dar.

Das Auffallende bei der Bildung des Teerkrebses ist das gesetzmässige Auftreten nach einer gewissen Zeit der Teereinwirkung. So hat u. a. Deelman neben Bang, Dreyfuß und Bloch, Leitch gezeigt, daß längere Zeit nach Unterbrechung der Teerpinselung in der 10. oder 11. Woche dennoch maligne Geschwulstbildung auftritt. Es hatte demnach die auf diese Zeit beschränkte Einwirkung des Agens genügt, die für die Geschwulstgenese erforderliche biologische Alteration der normalen Körperzelle herbeizuführen und dieser die Eigenschaften einer bösartigen Zelle zu verleihen. Nach einigen Monaten erfolgt dann, nachdem die durch Aussetzung der Teerpinselung verschonten Hautstellen keine Besonderheiten mehr aufwiesen, regelrechte Geschwulstbildung in der Art eines Krebses. Es kann somit die Dauer der reaktionslosen Phase nur auf eine zu gleicher Zeit im Gesamtorganismus vor sich gehende biologische Normabweichung bezogen werden. Und man kann folglich von einer Latenzzeit der Geschwulstzelle selbst und einer solchen des Gesamtorganismus in Gestalt der allgemeinen Geschwulstdisposition sprechen, wobei jedoch die Latenzzeit der Geschwulstzelle als Pseudokomponente, bedingt durch die Latenzzeit des Gesamtorganismus, aufzufassen ist. (S. Skizze.) Die Umstimmungszeit der Zelle ist eine gesetzmäßige, an die Art der Zelle gebundene Größe. Sie stellt die Zeitspanne dar, die zur biolo-

gischen Alteration der normalen Körperzelle unbedingt erforderlich ist — bei obiger Versuchsanordnung etwa 10—12 Wochen. Die hier eintretende Veränderung der Zelle geht auf dem Boden von sich überstürzenden Regenerationen einher, die durch die exogene Schädigung ausgelöst werden. Daß die biologische Mutation der Körperzelle mit dem Auftreten der Wucherung = Folliculoepitheliom nach Itchikawa bereits vollzogen ist, machen die experimentellen Untersuchungen von Waterman wahrscheinlich. Waterman untersuchte Tumorgewebe in einer physiologischen Elektrolytlösung zwischen zwei Platinelektroden und ließ durch das Präparat einen sinusoidalen Wechselstrom fließen. Es ergab sich hierbei ein äußerst geringer Polarisationswert, nahezu Null, während bei normalem Gewebe die Polarisationsspannung sehr beträchtlich ist. Ferner zeigte sich der Polarisationswert gegenüber dem absoluten Ohmschen Widerstand bei Tumoren stärker erniedrigt, sodaß P/W als mathematischer Ausdruck der Korrelation zwischen beiden Faktoren nur ein Viertel der bei normalem Gewebe festzustellenden Größe betrug. Von Bedeutung ist hier auch, daß gutartige Tumoren eine geringere Erniedrigung des Wertes P/W gegenüber normalem Gewebe aufweisen. Waterman gelang nun die hier in erster Linie interessierende Feststellung, daß beim experimentellen Teerkrebs der Polarisationswert bereits schon in einem Stadium die für das Tumorgewebe charakteristische Herabsetzung zeigt, wo der hyperplastische Zustand eben überschritten ist, was etwa dem obenerwähnten Folliculoepitheliom entspricht, wo also noch kein Carcinom nachzuweisen ist.

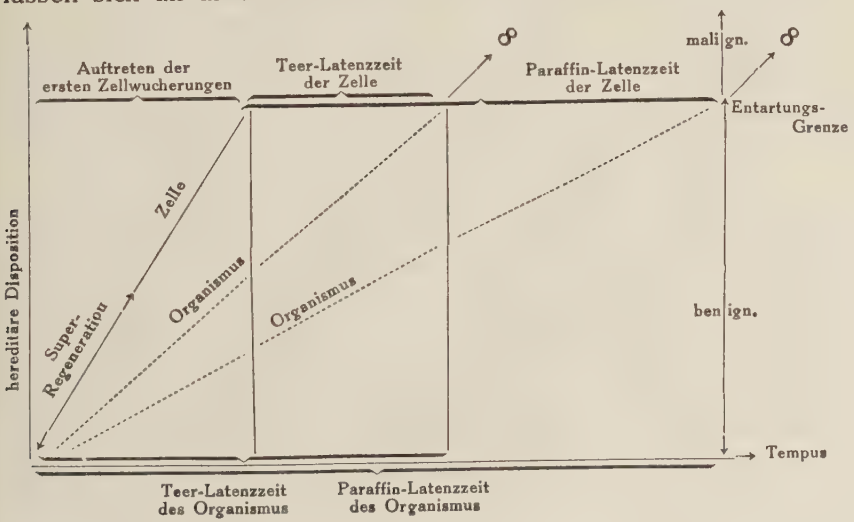
Es kann demnach, wenn die Zelle bereits biologisch entartet ist, aber als Geschwulst noch nicht manifest wird, die sich daran anschließende als Latenzzeit der Zelle bezeichnete Phase nur durch eine während dieser Zeit im Organismus eintretende Änderung der Reaktionslage erklärt werden, deren Ablauf durch die Carcinombildung angezeigt wird.

Der Zeitabschnitt, der sich an die erfolgte Entgleisung = latente biologische Alteration der Zelle anschließt, kann folglich als Periode der eintretenden Geschwulstdisposition des Organis-

mus gedeutet werden, d. h. die Geschwulstbildung tritt erst ein, nachdem auch außerhalb der Tumorzelle im Organismus eine Umstimmung im Sinne einer Geschwulstbereitschaft erfolgt ist = Schaffung der K. A. Ob hierbei nun die Bildung der Tumordisposition gleichzeitig mit der der Zelle einsetzt oder erst nach Auftreten der zellulären Disposition, wie oben ausgeführt, kann zurzeit noch nicht entschieden werden. Maßgeblich ist jedoch, daß die lokale Alteration allein nicht ausreicht, sondern daß es noch eines weiteren Faktors bedarf, nämlich des der allgemeinen Geschwulstdisposition.

Die Zeiteinheit, die zur Schaffung einer Krebsdisposition erforderlich ist, hängt einerseits von der „Virulenz" des exogenen Faktors, andererseits von dem Resistenzgrad des Individuums ab. Sie schwankt zwischen einigen Wochen bei der Teerpinselung (Einsetzung von Granulationswucherungen, die auch bei Aussetzung der Pinselung weiter wuchern und sich zu einem Carcinom entwickeln) und 20—30 Jahren beim Paraffin- und Anilinarbeiterkrebs. Somit hat auch die Dauer der Einwirkung des schädigenden exogenen Faktors gleichzeitig die Auslösung des Konstitutionsumschwunges des Organismus analog des der Zelle bewirkt.

Die hintereinander ablaufenden Vorgänge beim Teerkrebs lassen sich an untenstehendem Schema zusammenfassen.



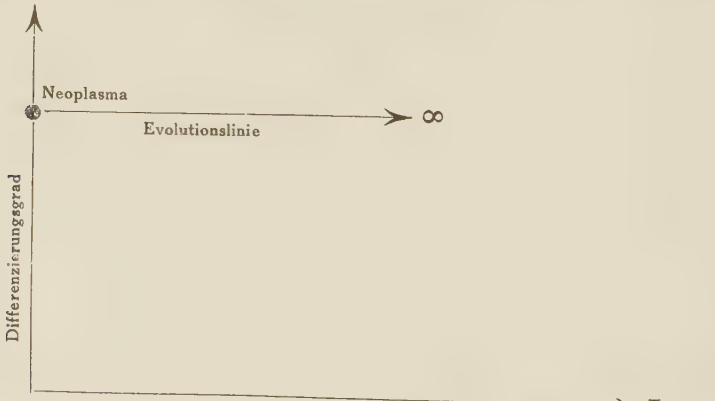
Teer-Carcinom:

| | | |
|---|---|---|
| Erste Zellwucherung | 10.—12. Woche | Funktion der Virulenz des Agens. |
| + Teerlatenzzeit d. Zelle | = 1—9 Monate = | |
| Funktion d. Resistenz des Organismus. | | |

= Teer-Latenzzeit d. Organismus = 3 Monate — 1 Jahr.

Auch sei der Vollständigkeit halber kurz ein Schema beigefügt, das die Möglichkeiten der Umwandlungsformen der normalen Zelle in eine Tumorzelle veranschaulicht.

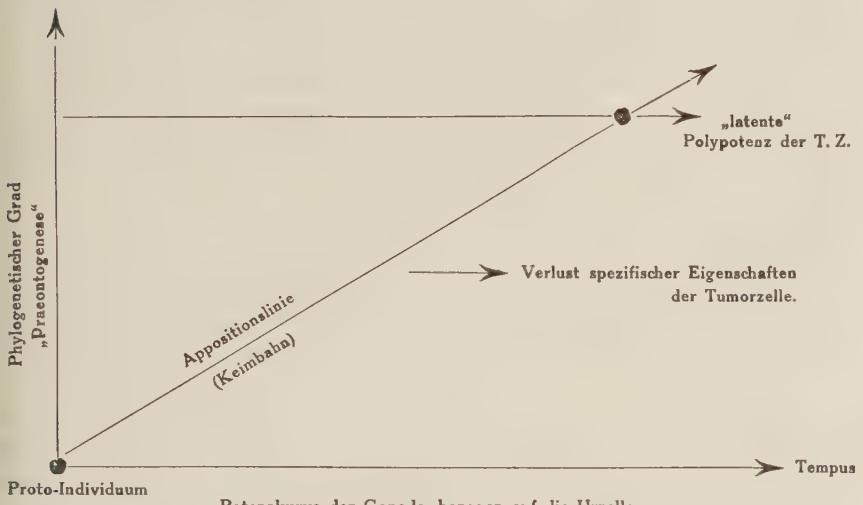
Die zunehmende Wachstumspotenz und somit das Proliferationsvermögen der Tumorzelle bedingt eine ständige Abnahme der Differenzierungstendenz, die schließlich zu einem gänzlichen Verlust dieser führen kann. Diese Änderung der Eigenschaften läßt die nachstehende Skizze erkennen.




Potenzkurve der Tumorzelle, bezogen auf die Ausgangszelle.

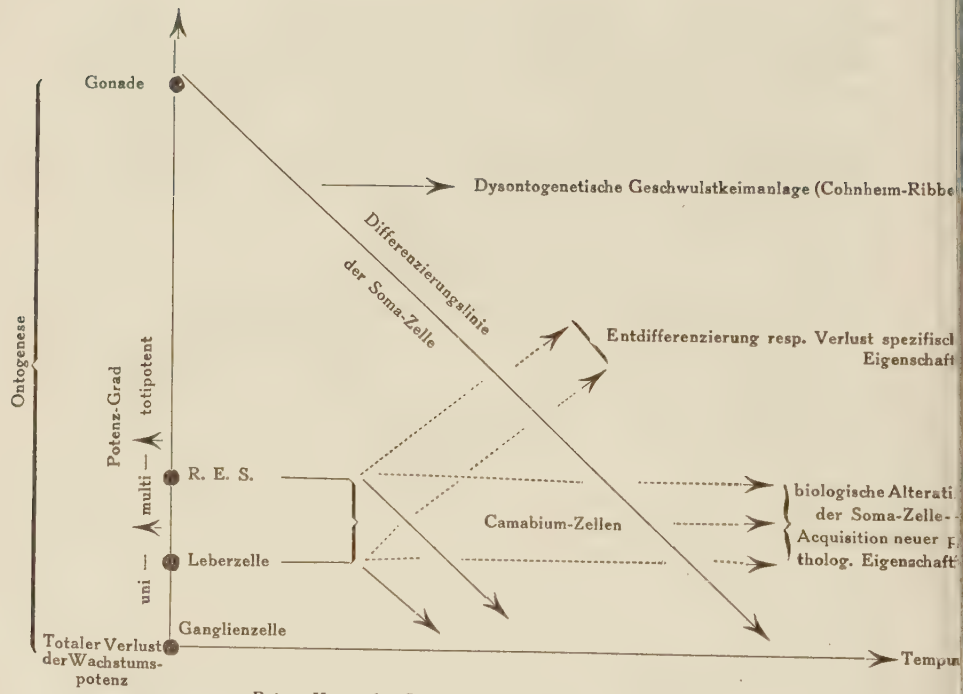
Dieser Verlust an Differenzierungsvermögen kann einerseits auf einer sistierenden embryonalen latenten Polypotenz der Geschwulstzelle beruhen, andererseits aber in dem Verlust spezifischer Eigenschaften der normalen Körperzelle in der Art einer atavistischen Umkehr zu suchen sein, d. h. die Geschwulstzelle fällt in eine Phase zurück, die noch unterhalb des Entwicklungsgrades der Embryonal-Zelle — also eine Abwärtsbewegung auf der Keimbahn — gelegen ist. Sie befände sich somit in einem „praeontogenetischen" Zustand. Das Weiterbestehen einer embry-

onalen Wachstumspotenz bildet auch die Grundlage der Cohnheim-Ribbert'schen Theorie von der dysontogenetischen Geschwulstkeimanlage. Hier ist die Art der Geschwulst eine Funktion der teratogenetischen Terminationsperiode, d. h. des Augenblicks der Zellkomplexisolation innerhalb des Entwicklungsvorganges.




Potenzkurve der Gonade, bezogen auf die Urzelle.

Als letzte Möglichkeit für die Entstehung einer Tumorzelle wäre noch die Acquisition neuer pathologischer Eigenschaften im Sinne einer Mutation von Cambiumzellen anzusehen. Die folgende Skizze gibt diese Entwicklungsmöglichkeiten wieder.




Potenz-Kurve der Soma-Zellen, bezogen auf die Gonade.

Die Auswirkung der chronischen Teerintoxikation auf den Gesamtorganismus und die Applikationsstelle ist eingehend von Larionow und Jasswoin untersucht worden. Sie fanden bei Mäusen mit zunehmendem Alter typische Veränderungen im Zellbestand des lockeren Bindegewebes. Die Zahl der Leukocyten im Bindegewebe nahm nach ihren Feststellungen allmählich ab, ebenso die der aktiven Histiocyten, während der prozentuale Anteil der groblöcherigen Fibriocyten ständig wuchs. Ähnliche Veränderungen des Unterhautbindegewebes stellten sie auch bei relativ jungen Mäusen gegen Ende des Teerpinselungskurses in den von der Bepinselungsstelle entfernten Regionen fest. Der Teer scheint somit eine frühzeitige Alterung des Bindegewebes im Organismus hervorzurufen. Das unmittelbar unter der Bepinselungsstelle gelegene Bindegewebe zeigt stärkere toxische Schä-

digungen (atrophische und degenerierende Zellen). In der Periode der präcancerösen Erscheinung, die also der vollzogenen biologischen Alteration der normalen regenerationsfähigen Somazellen im Sinne der malignen Entdifferenzierung entsprechen (s. o.), befindet sich das Unterhautbindegewebe an der Stelle der stattgehabten Bepinselung in einem besonderen Zustande, welcher Merkmale einer eigentümlichen „Sensibilisation" sowie auch einige Symptome ablaufender Regenerationsprozesse wahrnehmen läßt, die sich nach Abbruch der Bepinselung entwickelten. Dasselbe wurde auch, doch in einem geringeren Grade, an den von der Stelle der Entwicklung der präcancerösen Erscheinung entfernten Gebieten beobachtet. Nach Entstehung des Teerkrebses und erfolgter Durchwachsung der Muskelschicht der Haut entwickelt sich im Unterhautbindegewebe ein Entzündungsprozeß, der bei hochgradigem Zerfall der Geschwulst von Degenerationserscheinungen begleitet ist. Bei krebsresistenten Tieren dagegen ist der Zustand des Unterhautbindegewebes sowohl an den entfernten als auch den bepinselten Stellen dem normalen sehr nah.

Schon aus diesen Versuchen und histologischen Befunden geht wiederum hervor, daß bei der Geschwulstgenese ganz wesentlich konstitutionelle Faktoren beteiligt sind, deren Vorhandensein bei dieser Versuchsanordnung aus den bei krebsresistenten Individuen fast völlig normal bleibenden Unterhautbindegewebe abgeleitet werden kann. Ob es sich hier nun um eine physiologische Immunität gegen das Krebsreizmittel an sich oder gegen eine carcinomatöse Entartung überhaupt handelt, ist hier von sekundärer Bedeutung; jedoch ist die erstere Annahme nach den umfangreichen Untersuchungen von Twort und Twort u. a. an über 45000 Mäusen als unwahrscheinlich anzusehen.

Daß der Organismus nicht wehrlos den Krebszellen gegenübersteht und schlechthin eine celluläre Resistenz gegen diese bestehen kann, macht die Beobachtung von Ceelen wahrscheinlich. Ceelen gelang es nachzuweisen, daß in die Lungengefäße eingeschwemmte Krebszellen von bindegewebigen Abkömmlingen aufgelöst und unschädlich gemacht wurden. Diese Beobachtung

läßt die Bedeutung der Reaktion des Organismus und damit die Möglichkeit einer Einwirkung auf das Wachstum der Geschwulst erkennen.

Nach diesen erläuternden Ausführungen sei auf die eigentliche Fragestellung näher eingegangen.

Ein Experiment, das sehr demonstrativ die Bedeutung einer K.A. für das Geschwulstwachstum zur Geltung kommen läßt, haben Murphy und Sturm durchgeführt. Sie pinselten 65 Mäuse im Verlauf von 3 Monaten mit Steinkohlenteer an 12 verschiedenen Stellen auf der Haut in einem wöchentlichen Zyklus von drei Teerungen, sodaß während der ganzen Versuchsdauer jede Hautstelle nur drei Pinselungen mit Zwischenräumen von ca. einem Monat erhielt. Dies hatte zur Folge, daß das Einzelfeld nicht stärker geschädigt wurde und auf der Haut keine Geschwulstbildung zu beobachten war. Dagegen fanden sich bei 29 von 40 Mäusen, die den Termin der Teerung überlebten und nach Abschluß dieser in einem Zeitraum von 1—6 Monaten getötet worden waren, bei der Sektion primäre Lungentumoren. Bei 38 ungeteerten Kontrollmäusen konnte dagegen nicht in einem einzigen Fall ein Lungentumor nachgewiesen werden. Es hatte also hier bei 29 von den geteerten Mäusen bereits eine lokale Geschwulstdisposition vorgelegen. Es bedurfte hier zur Realisation dieser nur noch das Hinzutreten der allgemeinen Geschwulstdisposition, um den Tumor als solchen auszulösen. Die Hervorrufung der Geschwulstdisposition oder besser K.A. hatte hier die chronische Teervergiftung bewirkt.

Dieser Versuch von Murphy und Sturm steht jedoch nicht allein da, sondern wird durch zahlreiche weitere Experimente mit gleichem Ergebnis bestätigt. So hatten Bloch und Dreyfuß, Bonne, Koose und Cordes, Lynch, Maisy, Schabad, Ssobolewa, Schabad und Schorr, Puccinelli, Watson, Mellanby, Babes, Serbanesco, Georjivskaia und Sabad ebenfalls Teerpinselung vorgenommen und ohne lokale Geschwulstbildung an der Applikationsstelle primäre Lungentumoren erhalten. Aus diesen zahlreichen unabhängig von-

einander gewonnenen Versuchsergebnissen muß gefolgert werden, daß die Neigung der Maus zur Bildung von primären Lungentumoren auf einen konstitutionellen Faktor zurückzuführen ist, der nach der Cohnheim-Ribbertschen Theorie in hier wohl vorliegenden entwicklungsmechanischen Bedingungen zu suchen ist. Diese Annahme wird auch hier durch die Beobachtung von Mercier und Gosselin gestützt, die neben Bestätigung des Teerferntumors in der Lunge einer Maus zwei histologisch verschiedenartige Geschwulstformen fanden und zwar neben oberflächlich angeordneten alveolären Epitheliomen ein zentral gelegenes Läppchenadenom. Andere Autoren (Bayet, Kreyburg, Lippschütz, Mertens, v. Meyenburg) wieder erhielten gleichzeitig bei Erzeugung eines experimentellen Teerhautkrebses Lungentumoren, die sich bei histologischer Untersuchung nicht als Metastasen, sondern als primäre Geschwülste erwiesen. Ebenso gelang es Bloch durch hämatogene Einwirkung von Teer auf den ganzen Tierkörper Adenocarcinome der Mamma teils spontan, teils nach leichter Verschorfung der darüber liegenden Haut zu erzeugen. Damit deckt sich auch das Versuchsergebnis von Beck, der nach Injektion von vorher entgiftetem Teer präcanceröse Veränderungen am Magen, Papillome der Blase und der Ohren erhielt. Wurde bei diesen Tieren dann Teer als intracutane Quaddel appliziert, entwickelte sich an dieser Stelle stets ein Krebs im Gegensatz zu den Kontrolltieren.

Zenker sah neben maligner Geschwulstbildung am Ohr bei Kaninchen nach mehrmonatlicher Teerbepinselung in einem Fall ein spontanes Lebercarcinom, in einem anderen ein Adenocarcinom der Hinterwand des Uterushorns.

Einen sehr interessanten Versuch hat Schabad durchgeführt. Er nahm bei mit experimentellen Teercarcinomen belasteten Mäusen eine operative Entfernung der Geschwulst vor, die sich bei einem Teil der Tiere nur auf die Exstirpation des Tumors selbst unter Zurücklassung der benachbarten, vom Teer ebenfalls geschädigten Haut beschränkte, während bei dem restlichen Teil der Tiere eine radikale Entfernung des gesamten Hautfeldes erfolgte. Bei der ersten Gruppe zeigten sich dann

auch bald Rezidive in der Operationswunde resp. dem nicht excidierten Teerfeldteile, während die radikal operierten völlig frei blieben. Dagegen fanden sich bei den letzteren vornehmlich in der Lunge nach einiger Zeit primäre Geschwülste, die als Folge der durch die Teerung eingetretenen Geschwulstdisposition aufzufassen sind. Es geht daraus hervor, daß die unter dem Einflusse des Teeres erworbene Geschwulstdisposition sich nicht durch die radikale Entfernung des Geschwulstprozesses beseitigen läßt, sondern als ein diesem übergeordneter Faktor im Sinne einer „tumorfernen" Alteration des Gesamtorganismus weiterbestehen bleibt, hingegen die lokale Geschwulstkeimanlage durchaus sicher durch einen operativen Eingriff entfernt werden kann. Im letzteren Falle würde das Ergebnis, wenn die exstirpierte Geschwulst noch keine Metastasen gesetzt hat und keine weiteren Geschwulstkeimanlagen im Organismus mehr bestehen, trotz vorhandener Geschwulstdisposition einer Heilung gleichkommen.

Eine weitere Versuchsreihe, die jedoch mit gewissem Vorbehalt aufzunehmen ist, da hier körperfremde Stoffe einverleibt wurden, aber dennoch nicht unter das Ressort der Transplantationsexperimente fällt, stellt die Entwicklung von malignen Geschwülsten nach Injektion von Embryonalzellen bei gleichzeitiger Teer- resp. Arsenzufuhr dar. So gelang es Askanazy und Carrel wiederholt durch Inokulation von Embryonalzellen gutartige Teratoide zu erzeugen, die nach chronischer Teer- resp. Arsenintoxication zu bösartigen Geschwülsten wurden. Ähnliche Ergebnisse hatten auch Petroff und Krotkina; sie fanden die Ausbeute an malignen Tumoren nach Einführung embryonaler Zellen bei gleichzeitiger resp. vorheriger Arsen- oder Indolinjektion bedeutend größer. Puccinelli stellte gleichfalls bei gleichzeitiger bezw. vorheriger Teerbehandlung ein rascheres und intensiveres Wachstum von Implantat-Tumoren fest. Bei einem Kaninchen konnte er sogar neben einem Tumor am Ort der Teerapplikation einen solchen entfernt von der Teerungsstelle beobachten.

Bei diesen Versuchen war die unspezifische Eiweißkörperreaktion bereits abgeklungen und damit als solche unwirksam, was das Angehen der Embryonalzellen in Gestalt der gutartigen Wachstumsgebilde beweist. Es konnte folglich nur noch eine Funktion der noch nicht vorhandenen Geschwulstdisposition sein, die die maligne Entartung verhinderte. Wurde diese dann experimentell geschaffen, so waren damit die Bedingungen zur Einleitung der Geschwulstgenese gegeben, was ganz eindeutig aus den Versuchen hervorgeht.

Eine Versuchsreihe, die ganz offensichtlich erkennen läßt, daß neben einer lokalen Geschwulstkeimanlage die allgemeine Geschwulstdisposition unbedingte Voraussetzung für die Entwicklung eines malignen Tumors ist, hat Akimoto durchgeführt. Er verursachte bei 31 Mäusen durch Teerpinselung an verschiedenen Hautstellen eine allgemeine Teerintoxikation. Es wurde dadurch ähnlich der Methode von Murphy und Sturm eine lokale Geschwulstbildung verhütet. Sieben Tiere starben vorzeitig. Von 24 Mäusen bekamen 14 nach Setzung einer Brandwunde an einem durch Teer nicht geschädigten Hautfeld in der Verbrennungsnarbe Geschwulstbildungen, die in einem Zeitraum von 7 Wochen bis 14 Monaten auftraten. Bei der histologischen Untersuchung ergaben sich 5 Papillome, 6 Carcinome und 1 Spindelzellsarkom. Die übrigen 10 Tiere blieben frei von jeder Tumorbildung. Bei 15 Kontrollmäusen dagegen, denen im Nacken Brandwunden zugefügt worden waren, traten nur in drei Fällen geschwulstähnliche Bildungen auf, die jedoch keinen malignen Charakter trugen. Es war also auch hier durch die allgemeine Teerschädigung eine Geschwulstbereitschaft des gesamten Organismus geschaffen worden, die dann bei Auslösung eines lokalen Regenerationsvorganges durch Setzung der Brandwunde die maligne Entartung der bisher normalen Körperzellen zuließ resp. bedingte.

Diese Versuchsanordnung ist auch deshalb von großer Bedeutung, da sie neben der experimentellen Erzeugung der allgemeinen Tumordisposition eine solche der Geschwulstkeiman-

lage an einer willkürlichen, vom schädigenden Agens nicht veränderten Körperzelle sowie zeitlich unabhängig vom Beginn der Teerung ermöglicht im Gegensatz zum Teerkrebs, bei dem die Schaffung der allgemeinen Geschwulstdisposition örtlich wie zeitlich zusammenfällt und aus diesem Grunde eine Trennung dieser beiden Faktoren nur schwer oder garnicht zuläßt. Weiterhin bietet sie den überlegenen Vorteil, daß trotz Bildung einer Keimanlage aus normalen Körperzellen, also ganz unbeeinflußten Zellen, keine Zufuhr von körperfremdem Material erforderlich macht, wie bei den Versuchen mit Embryonalzellinjektion (s. o.). Es wird dadurch eine Ausschaltung der oft eine Tumorresistenz vortäuschenden unspezifischen Eiweißkörperreaktion gewährleistet. Sie entspricht somit den eingangs geforderten Versuchsbedingungen am vollkommensten.

Eine gleichartige Versuchsanordnung, die die vorgenannten Ergebnisse bestätigt, hat früher schon Fischer-Wasels mit seinem Assistenten Dr. Büngeler gewählt. Es wurden längere Zeit Mäuse mit Teer bepinselt und zwar ebenfalls so, daß nur jeweils kleine Hautstellen bedeckt wurden, von denen aber der Teer meist nach 1—2 Tagen wieder abgekratzt wurde, um eine lokale Geschwulstbildung zu vermeiden, was auch in allen Fällen gelang. Alsdann wurden an Hautstellen, die nie zuvor mit Teer in Berührung gekommen waren, kleine Brandwunden gesetzt, die mit glatter atrophischer Narbe nach etwa 10 Tagen abheilten. Die durch die Teerpinselung verursachte Allgemeinschädigung war so groß, daß der größte Teil der Mäuse schon in den ersten Wochen zugrunde ging. Eine von den überlebenden Mäusen zeigt nach 4 Monaten in einer Brandnarbe eine kleine Warzenbildung, die langsam zu einem halberbsengroßen Tumor heranwuchs, der sich bei dem spontanen Exitus des Tieres nach weiteren 3 Monaten histologisch als typisch stark verhorntes Papillom erwies. Von den restlichen 16 Mäusen aus dieser Versuchsreihe, die ein Jahr nach Versuchsbeginn noch lebten, hatten 6 Tiere in der Brandnarbe eine Geschwulstbildung aufzuweisen, nämlich drei multiple und drei solitäre Papillome, die

sich dann bei histologischer Untersuchung als carcinomatös entartet herausstellten. Auch hier war lokale Geschwulstbildung eingetreten, nachdem durch die chronische Teerschädigung die Bedingung einer allgemeinen Disposition = K.A. gegeben war.

Alle diese Versuche zeigen, daß primär erst eine Geschwulstbereitschaft des Organismus gegeben sein muß, bevor eine maligne Entartung einer experimentell geschaffenen oder bereits bestehenden Geschwulstkeimanlage eintreten kann. Diese Tatsache wird bei einem Vergleich der Versuchstiere mit den Kontrolltieren vornehmlich bei der ersten obenangeführten Versuchsanordnung objektiv bestätigt.

Es muß weiterhin aus diesen Versuchen sowie den weiter oben geschilderten Teerkrebsen gefolgert werden, daß wenn die Tumorpathogenese, die in Gestalt der Geschwulstdisposition der Geschwulst als Symptom übergeordnet ist, auf die verschiedenen unspezifischen Schädigungen hin, als die der Teer u. a. zweifellos angesprochen werden müssen, stets spezifisch erfolgt, die Spezifität dieser Reaktionen nicht in den exogenen, sondern nur in den endogenen Faktoren = Disposition lokalisiert sein kann. Die Disposition resp. K.A. muß also immer an die pathologische Veränderung ein und desselben endogenen Faktors gebunden sein. Eine spezifische Disposition ohne dauernde Verbindung mit einem bestimmten endogenen Faktor ist nicht denkbar. Damit ist, da jede K.A. sich auf einer krankhaften Änderung eines endogenen Faktors aufbaut, die Ätiologie der Tumoren in einer solchen zu suchen, d. h. die Entstehung der Pathogenese innerhalb des Organismus wird primär durch die K.A., die in der Anlage verändert oder erworben sein kann, bedingt, während die exogenen Faktoren nur sekundär als realisierendes Moment miteinzubeziehen sind.

Es muß fernerhin, wenn für die K.A. eine konstante Bindung an einen spezifischen endogenen Faktor grundlegend ist, für die spontan auftretende Geschwulstdisposition gefordert werden, daß sie als idioplasmatischer Faktor in der Erbmasse fixiert ist, d. h. die Möglichkeit zur Vererbung in sich birgt. Daß diese Folgerung zutrifft, beweisen zahlreiche Fälle in der

Literatur. So existieren in der klinischen Literatur viele Beispiele, die Vererblichkeit und familiäres Auftreten von Geschwülsten an Hand von Beobachtungen schildern. U. a. sah Manson eine Frau und zwei Söhne derselben an Rundzellensarcomen zugrunde gehen. Leschziner konnte bei einer Frau und deren drei Töchtern Brustkrebs und Metastasen in den gleichen Organen feststellen. Die histologische Diagnose ergab in allen vier Fällen ein Gallertcarcinom. Burgert beobachtete bei zwei eineiigen Zwillingsschwestern von 21 Jahren zu fast der gleichen Zeit und an der gleichen Stelle der linken Mamma ein Fibroadenom. Peller berichtet von drei Familien mit ausgesprochen familiärer Disposition zur Tumorbildung, in denen fünf Geschwister an Krebs erkrankten, ferner von drei weiteren Familien, in denen sogar sechs, sieben und neun Geschwister mit Krebs belastet waren. Matthes führt eine Familie an, bei der in drei aufeinanderfolgenden Generationen bei sechs Individuen 20 Tumoren, dabei 8 Adamantinome nachgewiesen werden konnten.

Beweisend für eine K.A. kann auch die Beobachtung gelten, daß in nicht allzu seltenen Fällen bei Geschwulstträgern mehrere primäre Geschwulstherde festgestellt werden konnten, die aufgrund der Krebsdisposition realisiert worden sind. So führt Gorjainow zwei Fälle mit multipler Geschwulstbildung an, die lt. Anamnese sicher erblich belastet waren. Weitere zahlreiche Fälle mit multiplen Primärtumoren haben Rößle, Roman, Nürnberg, Harpitz u. a. beschrieben. Eppenhauer hat aus der Weltliteratur 110 Fälle von multiplen Carcinomen zusammengestellt, wobei als Kriterium der Multiplizität die Forderung nach verschiedenem Mutterboden und verschiedener histologischer Struktur zugrunde gelegt wurden. Feldmann berichtet von einem 13-jährigen Schäferhund, dem ein Plattenepithelcarcinom am Zahnfleisch exstirpiert und der 2 Jahre später aber wegen Auftauchen eines Rezidivs getötet worden war. Bei der Sektion fanden sich eine Reihe primärer Tumoren: ein Hämangiom der Leber, ein malignes Leiomyom am Coecum, ein papilläres Cystadenom in der Prostata, ferner ein Zwischenzelltumor des

Hodens und Lymphome der Milz. Dieses Auftreten von zahlreichen primären Neubildungen bei einem Individuum ist gleichfalls auf der Basis einer konstitutionell gegebenen Anomalie durchaus wahrscheinlich. Viel eindringlicher noch legen die Versuche von Lynch die Bedeutung der Vererbung für das Geschwulstwachstum dar. Lynch berichtet von zwei Mäusestämmen und zwar von einem weißen, bei dem Lungentumoren sehr häufig sind, etwa 37 %, und einem dunklen Stamm, der seltener Lungentumoren aufweist, etwa nur 6 %. Es wurden 64 weiße und 70 dunkle Mäuse nach der Methode von Murphy und Sturm geteert. Die nach 6 Monaten noch lebenden Mäuse wurden getötet und untersucht. Der weiße Stamm wies rund 85 %, der dunkle nur 22 % Lungentumoren auf. Eine Kreuzung der beiden Stämme ergab bei Teerung zu 79 % Lungentumoren bei 28 Versuchstieren. Daraus geht hervor, daß die Nachkommen aus einer Kreuzung von stärker und geringer geschwulstdisponierten Eltern im Sinne einer größeren Geschwulstbereitschaft reagieren, eine Eigenschaft, die nur auf dem Wege der Vererbung vermittelt sein kann.

Diese eigenartige Beziehung zwischen Geschwulstdisposition und Haarfarbe der Tierstämme wird auch von Suzuki in gleicher Weise bestätigt. Die Beobachtungen ergaben hier, daß die weißhaarigen Tiere viel ausgiebiger auf Teerbehandlung reagierten als solche mit dunklen Haaren. Ferner traten bei weißbehaarter Haut alle Veränderungen reichlicher auf. Auch diese Beobachtungen sprechen für eine konstitutionell gebundene Geschwulstbereitschaft. Dobrovolskaya-Zavadskaya stellte gleichfalls bei Nachkommen von krebsbelasteten Mäusen einen Einfluß der Vererbung fest.

Die ausgedehntesten Untersuchungen an dem weitaus größten Material zur Klärung des Erblichkeitsproblems für das Geschwulstwachstum sind von Maud Slye angestellt worden. Ihre Experimente, die sich auf nahezu 100000 Mäuse erstrecken, haben ergeben, daß für die Entstehung der Geschwülste nicht äußere Einflüsse, wie Ernährung, Infektion und Domestikation verantwortlich zu machen sind, sondern einzig und allein der Erblich-

keitsfaktor. So konnte Slye das Auftreten von Spontantumoren in ihren Mäusezuchten lückenlos 10 Generationen hindurch verfolgen. Weiter gelang es ihr, eine riesige Zahl von Spontantumoren im Laufe der Jahre unter ihren Mäusen zu züchten. Durch Inzucht gelang es ihr sogar, bei drei Familien mit Spontankrebs Serien mit 100 % Spontantumoren zu gewinnen. Weiterhin stellte sie fest, daß sich nicht nur die Organspezifität für Metastasen weitervererbte, sondern auch die Spezifität des Gewebstypus. So konnte Slye bei Nachkommen von Mäusen mit Lebertumoren noch in drei Generationen ebenfalls Lebertumoren finden. Es gelang auch, Tierserien zu züchten, die völlig frei von Krebs waren, und solche, bei denen Carcinom nach den Mendel'schen Gesetzen auftrat. Bei diesen Tieren erwies sich die Tumorresistenz als dominant, die Disposition als rezessiv. Von Wichtigkeit ist, worauf besonders nochmals hingewiesen sei, daß bei dieser Versuchsanordnung durch Wahrung aller Kautelen jede direkte oder indirekte Übertragung der Tumoren durch Zusammenleben, Nähren durch Mütter, die an Mamma-Carcinom litten usw., auszuschließen ist. Maßgebend war hier die Abstammung, und Slye selbst kommt zu dem Schluß, daß bei gegebener hereditärer Geschwulstdisposition es nur noch der Auslösung eines regenerativen Vorganges in Form eines chronisch entzündlichen Reizes bedarf, um eine Geschwulstgenese einzuleiten.

Rückschlüsse auf eine konstitutionelle Bindung der Geschwulstbereitschaft läßt auch die Feststellung zu, daß einzelne Tierrassen, wie Affen und Meerschweinchen, völlig refraktär gegen experimentelle Geschwulsterzeugung, insbesondere gegen den Teerkrebs, sind (Miescher, Nakano.)

Aus den einwandfreien klinischen Beobachtungen und vor allen Dingen aus den umfangreichen und eindeutigen Experimenten von Lynch und Slye ergibt sich, daß tatsächlich die Möglichkeit einer Weitervererbung der Geschwulstdisposition in mehr oder minder ausgesprochenem Maße besteht. Obwohl jedoch diese Feststellung keinerlei kausal-analytische Möglichkeiten in Bezug auf die Ursache der Geschwulstentstehung zu-

folge der Unzugänglichkeit des Idioplasmas für irgendeine Fragestellung ergibt, stellt sie dennoch eine wertvolle Stütze und Rechtfertigung für die Annahme einer K.A. bei dem Geschwulstwachstum dar. Daß diese Art der Vererbung für den Menschen nicht in diesem Umfange zutrifft und damit auch nicht diese Bedeutung besitzt, legt schon der Umstand dar, daß eine Vertiefung der Krebsdisposition durch Inzest, wie es der Tierversuch zuläßt, beim Menschen gar nicht in Betracht kommt. Weiterhin stößt die Klärung der Vererbungsfrage beim Menschen aus dem Grunde auf größte Schwierigkeiten, weil eine etwa vorhandene Krebsdisposition infolge Fehlens einer lokalen Geschwulstkeimanlage klinisch gar nicht manifest und damit nicht erkannt wird und das betreffende Individuum oft vorzeitig an einer anderen Ursache zugrunde geht, bevor eine konstitutionelle Schwäche erkannt worden ist. Es wird somit als vollwertiges Glied gerechnet, was in Wirklichkeit gar nicht der Fall war (Warthin). Auch Slye sagt, daß ein Beweis von der Richtigkeit der Annahme einer Vererbung beim Menschen an der Unmöglichkeit einer willkürlichen Kreuzung einzelner Individuen scheitert. Diese Feststellung ist aber keineswegs eine Abschwächung des Beweises einer K.A. für das Geschwulstwachstum.

Es könnte nun der Einwand geltend gemacht werden, daß es sich bei der Geschwulstdisposition neben der Geschwulstkeimanlage nicht nur um eine lokal begrenzte krankhafte Änderung irgendeines Zellkomplexes handeln könnte, sondern um eine solche des gesamten Organismus, d. h. jeder regenerationsfähigen und damit zur Geschwulstbildung disponierten Körperzelle = Cambiumzelle. Diese Annahme wird noch dadurch wahrscheinlicher, daß bei der chronischen Teervergiftung eine allgemeine Schädigung des gesamten Organismus verursacht wird, wie die Untersuchungen von Larionow und Jasswoin ergeben haben (s.o.). Diese Theorie der hereditär bedingten allgemeinen Zell-Krebsbereitschaft fußt auf der Tatsache, daß die im Organismus bestehenden, vererbbaren, normalen als auch pathologischen Anlagen über die Eizelle in gleichem Maße mitgeteilt werden. Es ist nach dieser Theorie im carcinomatös belasteten Organismus

jede Zelle krebsdisponiert, die K.A. also innerhalb der Tumorzelle selbst = intracellulär lokalisiert. Da somit alle Dispositionsfaktoren in der Zelle enthalten sind, müßte dem zufolge die Tumorzelle imstande sein, innerhalb des Organismus allein eine Geschwulst zu erzeugen = Autonomie der Geschwulstzelle.

Dies ist jedoch nicht der Fall, wie die Versuche gezeigt haben. Es bedurfte trotz Vorhandenseins der Geschwulstkeimanlage erst einer allgemeinen Schädigung des Organismus und damit einer Herabsetzung der Krebsresistenz, was gleichbedeutend der Schaffung einer Geschwulstdisposition ist, um die Geschwulstgenese einzuleiten. Demnach muß im krebsdisponierten Organismus neben der pathologischen Alteration innerhalb der Zelle eine solche außerhalb dieser im Organismus bestehen, die eben die Geschwulstbereitschaft bedingt. Ferner spricht gegen eine allgemeine Zell-Krebs-Disposition der Umstand, daß das Tumorwachstum nur von einigen, ja wahrscheinlich nur von einer Körperzelle aus erfolgt.

Daß jede Körperzelle sich in eine Geschwulstzelle zu verwandeln vermag, beweist keineswegs eine vom Idioplasma abzuleitende allgemeine Krebsdisposition. Wohl weist jede Körperzelle eines von einem krebsdisponierten Organismus stammenden Wesens im Falle eines positiven Erbganges die gleiche pathologische Änderung in seinem Chromosomen- resp. Chromomeren-Bestand auf, wobei die Anomalie stets an ein und dieselbe Chromomere oder Chromomeren gebunden ist (s. o.). Diese mit der krankhaften Abweichung behafteten Chromomeren tragen in sich die prospektive Potenz für die Bildung eines bestimmten Organsystems. Das in den Chromomeren bestehende Defizit wird also nur innerhalb des durch sie hervorgerufenen Organsystems offenkundig, bleibt dagegen in den übrigen, durch andere Chromomeren verursachten Organen latent. Diese Annahme findet ihre Bestätigung in einem Vergleich mit anderen K.A. Beim Diabetes besteht ebenfalls eine an bestimmte Chromomeren gebundene pathologische Veränderung, die hier die den Inselapparat bildende Erbmasse betrifft. Auch hier findet sich in jeder Körperzelle die gleiche Anomalie im Chromoso-

menbestand, die aber nur in dem Langerhans'schen Organ zur Auswirkung kommt, während sie in den übrigen Körperzellen symptomlos bleibt. Aus dieser Erwägung heraus besteht die K.A. in jeder Körperzelle nur in der Theorie, während sie sich tatsächlich nur in einem Teil dieser Zellen, eben dem durch die entsprechenden Chromomeren gebildeten, auswirkt. Und dieser Teil der Körperzellen ist als der Faktor anzusehen, der die Geschwulstentwicklung zuläßt. Die Krebs-Disposition gleicht also den anderen K.A. völlig, indem auch hier der das Krankheitsbild verursachende Faktor an ein bestimmtes, scharf abgegrenztes Organsystem gebunden ist, während die Tumorzellen nur das Symptom darstellen. Folglich besteht beim Tumorwachstum keine K.A. innerhalb der Geschwulstzelle, sondern nur eine jeder normalen, zur Regeneration fähigen Körperzelle zukommende, ohne besondere Disposition mögliche pathologische Änderung, die eben durch die außerhalb der Tumorzelle im Organismus gelegene K.A. bedingt wird.

Somit steht primär als unerbittliche Forderung das Gemeinsame der nach Art und Abstammung verschiedenen Geschwülste, die durch unspezifische, realisierende, äußere Faktoren hervorgerufen werden können, im Brennpunkt der Forschung. Es ist nicht die lokale Gewebsveränderung zu ergründen, sondern die durch diese übergeordnete im Organismus eintretende oder als solche primär schon vorhandene Änderung.

Die Vorstellung einer allgemeinen Geschwulstdisposition beruht vielleicht nicht zuletzt darin, daß, um den für die Geschwulstbereitschaft spezifischen endogenen Faktor zu treffen, eine „allgemeine" Schädigung des Organismus hervorgerufen werden muß. Und für diesen Zweck scheint der Teer besonders disponiert zu sein, da er eine schnelle und diffuse Infiltration und damit Schädigung aller Gewebe zu setzen vermag (s. o. die Untersuchungen von Larionow und seinen Mitarbeitern). Die Annahme, daß es sich bei der Tumordisposition um eine allgemeine Empfänglichkeit des Organismus handelt, widerspricht allen biologischen Gesetzen. Besteht durch die geschwächte Konstitution des Individuums eine Allgemeinempfänglichkeit,

z. B. für Infektionskrankheiten, so doch nur deshalb, weil auch das betreffende Organsystem gleicherweise eine Leistungsherabsetzung erfahren hat. Nur so darf die experimentell erzeugte Allgemeindisposition ausgelegt werden, bei der es sich gleichfalls um eine Schwächung des Gesamtorganismus handelt. So wird es auch erklärlich, daß nicht jede eine Regeneration auslösende Schädigung zur Bildung einer Geschwulst führt, da eben nicht jede äußere Einwirkung zu einer allgemeinen Schädigung des Organismus und damit auch zu einer solchen des für die Geschwulstbildung verantwortlichen Organsystems führt. Tritt dennoch bei Hinzutritt von exogenen Faktoren, die sonst allein die Geschwulstentstehung nicht einzuleiten vermögen, die Pathogenese ein, so war eben die erforderliche Dys- resp. Hypofunktion des betreffenden Organsystems schon konstitutionell gegeben, sodaß es nur noch der Schaffung des letzten Faktors, eines Regenerationsvorganges und damit der Möglichkeit einer Zellentgleisung bedurfte.

Durch die vorstehenden Versuche und Beobachtungen, die aufgrund von zahlreichen unabhängig voneinander gewonnenen Ergebnissen unbedingten Anspruch auf Gesetzmäßigkeit erheben und damit als Ausgangsbasis für eine Problemaufstellung dienen können, ist der Nachweis erbracht, daß die Schaffung einer Geschwulstdisposition möglich und für die Einleitung einer Geschwulstgenese resp. Aktivierung vorhandener dysontogenetischer Anlagen unbedingte Voraussetzung ist. Und damit kann auch zugleich die Annahme einer K.A. als Conditio sine qua non für die formale Pathogenese spontaner Tumoren gefordert und zu Recht bestehend angesehen werden. Denn, wenn es gelingt, gleichsam selbständig auftretende krankhafte Abweichungen des Organismus experimentell allein durch unspezifische äußere Momente auf endogene Ursachen zurückzuführen und damit spezifische exogene Faktoren auszuschließen, dann kann die alleinige Ursache nur auf konstitutioneller Grundlage beruhen. Es ist folglich die Entstehung der Geschwulstzelle auf zwei biologische Vorgänge zurückzuführen: auf die Bildung der lokalen Geschwulst-

keimanlage (durch embryonale und regenerative Entwicklungsstörung) und auf die Veränderung der Gesamtkonstitution.

Auch Fischer-Wasels kommt zu dem Schluß, „daß gleichzeitig, man möchte sagen fast zufällig, durch denselben Faktor, der auch den Regenerationsprozeß in besonderer Weise beeinflußt, die zur Geschwulstbildung notwendige Allgemeindisposition geschaffen wird".

Wenn nach dem oben Ausgeführten eine außerhalb des Tumors im Organismus gelegene, bestimmende Veränderung als Ausdruck einer nur funktionell nachweisbaren K.A. bestehen soll, muß auch eine Beziehung zwischen dieser und der Tumorzelle durch eine Fernwirkung gegeben sein. Diese Fernwirkung ist auf keinem anderen Wege als dem des Flüssigkeitsaustausches möglich und stellt damit eindeutig die Forderung nach einem humoralen Stoff auf. Demzufolge muß der Stoff direkt in die Blut- resp. Lymphbahn sezerniert werden, ist also als Inkret zu bezeichnen, ein Produkt, zu dessen Bildung jedes Körperzellsystem fähig ist.

Nur besteht jetzt die Frage, ob dieser humorale Stoff im Sinne einer Neutralisation eines im krebsdisponierten Organismus gebildeten, pathologischen, das Tumorwachstum unterhaltenden Stoffes wirkt oder unmittelbar irgendwelche Krebs-Wachstumshormone angreift und hemmt. Geht man von der Voraussetzung aus, das Inkret neutralisiere einen, dem Tumor zum Wachstum dienenden pathologischen Stoff, der vielleicht schon in der veränderten Darmwand bei der Resorption entstanden sein kann, so ist dieser Annahme entgegenzuhalten, daß die Geschwulstzelle in der Kultur ohne diesen weiterzuwachsen vermag, also ein solcher im disponierten Organismus nicht vorhanden gewesen sein kann. Diese Annahme ist also sehr unwahrscheinlich. — Als näherliegend, wenn nicht gar als sicher ist dagegen die Annahme eines spezifischen Hemmungsstoffes oder „Steuerungshormons" zu bezeichnen. Schon Carrel kam zu dem Schluß, daß das normale Plasma nicht als bestmögliches Medium anzusprechen sei, denn sonst würden die Zellen schrankenlos wachsen, die Organe und Gewebe ihre

relative Größe und Gestalt verlieren und der gesamte Körper monströs werden. Das normale Plasma ist demnach ein wohlgeordnetes und durch die ausgleichenden Regelungen der einzelnen endogenen Organe fein abgestimmtes Gefüge, das sowohl die Leistungen der einzelnen Körperzellen als auch die Beziehungen dieser untereinander in straffster Form regelt.

Diese Eigenschaft des Plasmas zeigt sich ganz augenscheinlich in der Regelung der Wachstumsbeziehungen der Organe und Zellen. Ist doch überhaupt die „Inbeziehungsetzung" der Zellen untereinander ganz primär auf humoralem Wege erfolgt, dem sich erst sekundär im Verlauf der Phylogenese aus der Notwendigkeit einer schnelleren, gegenseitigen Zellbeeinflussung heraus der Neurale zugesellte. Fehlt nun dieser humorale Stoff, der das koordinierte Zusammenleben der Zellen ermöglichte, so müssen sich die Zellen wieder auseinanderleben und in einen Zustand verfallen, der sich dem früheren wieder nähert, indem sie wieder als Einzellebewesen keine Beziehung mehr zur Umwelt haben und rücksichtslos auf Kosten dieser nur auf Erhaltung ihres Einzellebens bedacht sind, Eigenschaften, die in denen der Tumorzelle eine Vergleichsparallele besitzen.

Je höher sich nun im Verlaufe der Phylogenese der Organismus differenzierte, also Zellen schuf, die teils der Nahrungsaufnahme, teils der Bewegung und teils der Proliferation und teils der Abwehr dienten, umso komplizierter wurde auch die Regelung der Beziehungen dieser mannigfachen Zellarten untereinander, sodaß sich schließlich Zelltypen herausbildeten, denen einzig und allein die Aufrechterhaltung dieser oblag, Zelltypen, die uns heute in Gestalt des endogenen Systems bei den höher entwickelten Organismen bekannt sind. Dies schließt natürlich nicht aus, daß noch jeder Körperzelle ohne Rücksicht auf ihre Funktion ein gewisses hormonales Einflußvermögen geblieben ist, das aber in seiner Wirkung weit hinter dem der eigentlichen Inkretzellen zurücksteht.

So ist auch im Plasma eines normalen und krebsresistenten Wesens ein Faktor anzunehmen, der die Formalgenese vorhandener, zur Bildung eines Tumors fähiger Zellen hemmt oder gar

nicht zum Ausbruch kommen läßt. Fehlt nun unter den humoralen Bestandteilen des Plasmas dieser Hemmungsstoff gleichsam einem aus dem Mosaik herausgebrochenen Stein, so fehlt auch die Hemmung und der Tumor-Formalgenese ist Tür und Tor geöffnet.

Nun besteht als nächste Forderung die Auffindung der K. A., also die Lokalisation der krankhaften Änderung im Körper, die den Ausfall des Hemmungsstoffes im Plasma bedingt. Und dies gelingt nur über das durch diese hervorgerufene Symptom, nämlich den Tumor selbst. Dieses rein symptomatische Vorgehen wird durch die Erfolge in der Leber- und Insulin-Therapie gestützt. Es wurde dort als Kardinalpunkt der Fragestellung die Beseitigung der Symptome (perniciöse Anämie, Diabetes) — nach denen die K. A. auch benannt sind — herausgestellt und unmittelbar auf dieses Ziel losgesteuert. Die Richtigkeit dieser Methode beweist die Auffindung des Leberextraktes und des Insulins. Daß diese Stoffe jedoch nur rein symptomatisch wirken, also keinen aetiotropen Einfluß ausüben, zeigt der Umstand, daß nach Vorenthaltung der Substanzen das alte Leiden von neuem und noch intensiver zum Symptom wird, ein Beweis dafür, daß durch die Verabreichung keineswegs die Ursache selbst, sondern nur die Folgen dieser günstig beeinflußt worden war. Auch die lokale Gewebsalteration = Tumor ist nur eine Äußerung einer im Organismus bestehenden K. A., aber eine Äußerung, die den Organismus zugrunde richtet, wie die der perniciösen Anämie und des Diabetes. Der Organismus vermag eine totale Atrophie des Inselapparates bei Zufuhr des ausgefallenen Inkrets zu vertragen, aber nicht einen lokalen Ausfall des Insulins, der das sekundäre Symptom der Atrophie darstellt, die wiederum als primäres Symptom einer im Idioplasma begründeten pathologischen Änderung aufzufassen ist. Auch ist durch die Auffindung der vorgenannten Substanzen keineswegs die Ätiologie der Anämia perniciosa sowie die des Diabetes der Lösung nähergebracht worden, im Gegenteil, durch die Einschaltung neuer Organe, die vorher gar nicht miteinbezogen

worden waren, wie die Leber und die Magenschleimhaut bei der ersteren, ist diese komplizierter geworden, da sie früher nur eine Erkrankung des Knochenmarks zur Voraussetzung hatte.

Es kann sich also auch bei der Tumor-Therapie nur um Auffindung eines Stoffes handeln, der rein symptomatisch gegen das Geschwulstwachstum eingestellt ist, der jedoch keineswegs die Grundursache, nämlich die K.A., zu beseitigen imstande ist.

Durch das Vorhergesagte erscheint die Annahme einer Konstitutionsanomalie für das Tumorwachstum gefestigt. Die sich hieraus ergebende spezielle Problematik geht von der nunmehr zum Axiom erhobenen Voraussetzung aus, daß durch Konstitutionsanomalien funktioneller Art hervorgerufene krankhafte Zustände immer durch Ergänzung des Stoffes zu beseitigen sind, dessen Defizit durch die im Organismus vorhandene Konstitutionsanomalie bedingt wird.

---

An dieser Stelle sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. Ceelen für die vielfachen Anregungen und die gütige Unterstützung bei der Bearbeitung des von mir selbst gewählten Themas meinen ergebensten Dank auszusprechen.

---

## Literatur.


Akimoto, H.: Z. Krebsforschg. 30, 428 (1930).
Andrewes: Journ. of Path. 37, 17 (1933).
Apolant, H.: Z. Immun.-Forschg. u. exper. Ther., Bd. 10 u. 17.
Z. allg. Physiol., 9, 91 (1909).
Dtsch. med. Wschr. 1911, S. 1145.
Askanazy: Verh. dtsch. path. Ges. 21, 1926.
Babes u. Serbanesco: Z. Krebsforschg. 34, 38 (1931).
Bang: Ref. Münch. med. Wschr. 1926, S. 461.
Bashford, E.: Z. Immun.-Forschg. 1, 449 (1909).
Bayet: Le Cancer 1, 5 (1922).
Beck: Z. Krebsforschg. 24, 1927.
Besredska u. Groß: C. r. Soc. Biol. Paris 200, 1550 (1935).
Bloch: Schw. med. Wschr. 1927, Nr. 51.
Bloch u. Dreyfuß: Schweiz. med. Wschr. 1921.
Arch. Dermat. 140, 1.
Bonne: Z. Krebsforschg. 25, H. 1 (1927).
Borrel, A.: Bull. Inst. Past. 5, 593 u. 605 (1907).
Borst: Z. Krebsforsch. 21, 341 (1924).
Briddé, J.: Ann. Inst. Past. 21, 760 u. 770 (1907).
Büngeler, W.: Z. Krebsforschg. 44, 141 (1936).
Burkard: Dtsch. Z. Chir. 169, 160 (1922).
Carrel: zit. nach Alb. Fischer, Gewebezüchtung 1930.
Ceelen, W.: Med. Klin. 1920, Nr. 5, S. 95.
Champy u. Vasiliu: Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer 12, 111, 1923.
Collier: Z. Krebsforschg. 41, 317 (1934).
Deelman: Z. Krebsforsch. 18, 261 (1921).
„ „ 19, 125 (1922).
Klin. Wschr. 1922, S. 1455.
Des Ligneris: South African Inst. Med. Res. 1934, 1—194.
Dobrovalskaja-Zavadskaja: Ref. Z. Krebsforsch. 34, 209 (1931).
Domagk, G.: Z. Krebsforschg, 42, 192 (1935).
„ „ 44, 160 (1936).
Dreyfuß u. Bloch: Arch. Dermat. u. Syphil. 140, 6 (1922).
Ehrlich, P.: Arb. Königl. Inst. exper. Ther. Frkft. 1906, 77—102.
Eppenauer: Erlangen, Diss. 1933.

Feldmann: Ref. Z. Krebsforschg. 28, 1, 1929.
Fibiger u. Bang: zit. n. Fischer-Wasels, Allg. Geschwulstlehre 1927.
Fischer, Alb.: Gewebezüchtung, Handb. d. Gewebezellen in vitro, 1930.
Fischer-Wasels, B.: Allg. Geschwulstlehre 1927 im Handb. der norm. u. path. Physiol. Bd. 14/II.
Georjainow, R.: Ref. Z. Krebsforschg. 34, 37, 1931.
Georjievskaja u. Sabad: Ref. Z. Krebsforsch. 33, 56, 1931.
Haaland: Journ. of path. a. bacteriol. 14, 407, 1910.
Halberstädter: Z. Krebsforschg. 19, 381, 1923.
Harbitz: Beitr. path. Anat. u. allg. Pathol. 62, 503, 1916.
Herxheimer, G.: Grundriß d. pathol. Anatomie 1932.
Jensen, C. O.: Zbl. Bakt. I. Orig. 34, 28, 1904.
Jordan: Z Krebsforschg. 19, 39, 1922.
Ichikawa u. Baum: zit n. Fischer-Wasels, Allg. Geschwulstlehre 1927.
Klein u. Klinge: Z. Krebsforschg. 44, 200, 1936.
Koose u. Cordes: Bruns' Beitr. 145, 692, 1929.
Kreyburg, L.: Ref. Z. Krebsforschg. 26, 203, 1928.
Larionow u. Jasswoin: Z. Krebsforschg. 41, 341, 1935.
Leitch: Brit. med. Journ. Nr. 3232, 1922.
Leschcziner: Med. Klin. 1917, S. 580.
Lipschütz: Wien. klin. Wschr. Nr. 27, 1922 u. Nr. 23, 1923. Z. Krebsforschg. 21, 59, 1923.
Lynch: J. of exper. Med. 46, 917, 1927.
Maisin, J.: Paris. med. Nr. 11, 1929.
Manson: Brit. med. Journ. 1913, S. 1135.
Matthes, G.: Leipzig, Diss. 1934.
Menetrier u. Surmont: Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer, Bd. 12, H. 1, S. 10.
Mercier u. Gosselin: Ref. Z. Krebsforschg. 32, 85, 1930.
Mertens: Z. Krebsforschg. 20, 1923; 21, 1924; 23, 1925.
v. Meyenburg, G.: Schweiz. med. Wschr. 1931, 501.
Miescher, G.: Ref. Z. Krebsforschg. 44, 85, 1936.
Möller: Z. Krebsforschg. 19, 393, 1923.
Murphy u. Sturm: zit. n. L. Th. Larionow Z. Krebsforschg. 35, 52, 1932.
Nather: Z. Krebsforschg. 19, 115, 1923.
Nakahara u. Murphy: Journ. of exper. med. 33, Nr. 3 u. 4, 1921.
Nakano: Z. Krebsforschg. 34, 38, 1931.
Nürnberg: Frankf. Z. Pathol. 1, 433, 1907.
Parodi: zit. n. Fischer-Wasels, Allg. Geschwulstlehre 1927.
Peller: Wien. klin. Wschr. 1922, Nr. 6/8.

Petroff u. Krotkina: zit. n. L. Th. Larionow, Z. Krebsforschg. 35, 52, 1932.
Pfeiffer u. Brüda: Z. ges. exper. Med. 68, H. 1/4.
Pucinelli: Ref. Z. Krebsforschg. 33, 55, 1931 u. 32, 4, 1930.
Pybus: Brit. J. exper. Path. 15, 89, 1934.
Roman: Beitr. pathol. Anat. u. allg. Pathol. 52, 385, 1912.
Rössle: Dtsch. med. Wschr. 1908, 446.
Roussy: Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer 11, 8, 1922.
Schabad: L. M.: Z. Krebforschg. 42, 295, 1935 u. 32, 621, 1930.
Schöne: Z. Krebsforschg. 24, 1927.
Schürch: O.: Z. Krebsforschg. 32, 449, 1930.
Slye, M.: Journ. of med. research. Bd. 62, 1921 u. Bd. 7, 1923, u. Z. Krebsforschg. 13.
Ssobolewa, Schabad u. Schorr: zit. n. L. Th. Larionow. Z. Krebsforschg. 35, 52, 1932.
Surmont: Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer 11, 573, 1922.
Suzuki, T.: Virch. Arch. 277. 139, 1930.
Tsutsui: Japan. Z. Krebsforsch. 12, H. 2. 1918.
Waterman: Biochem. Z. 131, 535, 1922.
Watson: Ref. Z. Krebsforsch. 33, 56, 1931.
Winterstein u. Schürch: Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 236, 1935.
Woglom: Canc. Rev. 4, 1929.
Yamagiwa u. Ichikawa: Mitteil. d. med. Fakultät d. Kais. Univ. Tokio 1916, Bd. 10, H. 4, S. 21. Virch. Arch. 223, 235, 1921.
Zenker, R.: Z. Krebsforsch. 28, 121, 1929.

## Lebenslauf.

Am 12. Juli 1911 wurde ich als Sohn des Direktors Heinrich Kasten und seiner Ehefrau Luise geborene Giesecke in Karlsruhe geboren. Von meinem sechsten bis neunten Lebensjahre besuchte ich die Vorschule in Mannheim, um dann in die Sexta des dortigen Realgymnasiums überzutreten, wo ich auch Ostern 1931 das Zeugnis der Reife erhielt. Im Winter-Semester 1931 nahm ich mein medizinisches Studium auf. Zwei vorklinische Semester studierte ich in Innsbruck, die weiteren in Bonn, wo ich im Frühjahr 1934 meine ärztliche Vorprüfung ablegte. Die klinischen Semester verbrachte ich ebenfalls in Bonn und bestand dort am 13. Juli 1937 mein medizinisches Staatsexamen.